

⑪ Int. Cl.
C 07 d
A 61 k

⑫ 日本分類
16 E 431
30 B 1
30 B 4

日本国特許庁

⑬ 特許出願公告

昭47-34712

⑭ 特許公報

⑮ 公告 昭和47年(1972)9月1日

発明の数 2

(全5頁)

⑯ フラン誘導体の製法

⑰ 特 願 昭45-56541

⑱ 出 願 昭45(1970)6月30日

⑲ 発 明 者 高村圭一

東京都豊島区高田3の41の8中
外製薬株式会社総合研究所内

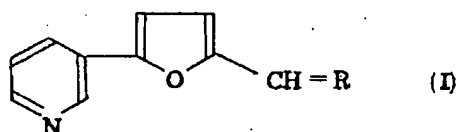
⑳ 出 願 人 中外製薬株式会社

東京都北区浮間5の5の1

代 理 人 弁理士 小林正雄

発明の詳細な説明

本発明は、一般式



(式中Rは基=N-Xまたは(-NH-X)₂を意味し、Xは水酸基、尿素残基、チオ尿素残基、置換もしくは非置換のフェニル基または異項環化合物残基を示す)で表わされ新規なフラン誘導体の製法に関する。

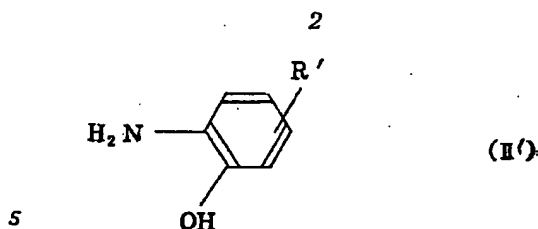
本発明により得られるフラン誘導体は、いずれも新規物質であつて鎮痛作用、抗菌作用等を示し、医薬として有用である。

本発明によれば式(I)の化合物は、5-(β-ピリジル)-2-フルフラールに一般式

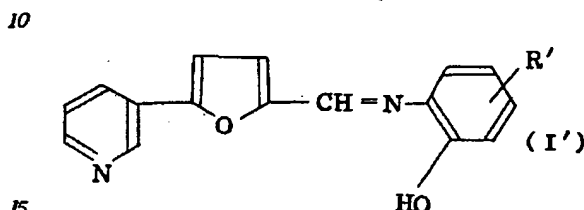


(式中Xは前記の意味を有する)で表わされる化合物を作用させることにより製造される。

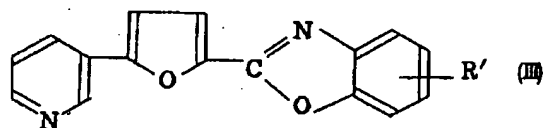
また本発明によれば、式(II)の化合物のXがオルト位に水酸基を持つ置換フェニル基であるもの、すなわち一般式



(式中R'は後記の意味を有する)で表わされる化合物を5-(β-ピリジル)-2-フルフラールと反応させ、得られる一般式



(式中R'は後記の意味を有する)で表わされるフラン誘導体を閉環させることにより、一般式



(式中R'はハロゲン原子またはカルボキシル基を示す)で表わされるフラン誘導体得られる。

本発明に用いられる5-(β-ピリジル)-2-フルフラールは新規化合物であり、たとえばβ-ピリジンジアゾニウム塩にフルフラールを反応させることにより製造される。

本発明を実施するに際しては、5-(β-ピリジル)-2-フルフラールと化合物IIは直接でも反応するが、適当な溶媒たとえばエタノール、酢酸等を用い、室温あるいは加熱還流して反応を行なうことが好ましい。またエタノールのごとき中性溶媒を用いる場合に反応液が全体としてアルカリ性であると原料の5-(β-ピリジル)-2-

3

フルフラールが分解するので必要に応じ酸性物質たとえば酢酸を適量加えることによつて pH を調整する。化合物(Ⅱ)は酸付加塩たとえば塩酸塩として反応に供することもできるが、この場合は適当な酸脱離剤たとえば酢酸ナトリウムを加えて反応を行なうことが好ましい。生成物の単離精製は常法により行なわれる。

さらに化合物(Ⅱ)を用いて得られる化合物(Ⅰ')を閉環させる反応に際しては、通常この種の反応に用いられる処理条件が一般に考慮されるが、化合物(Ⅰ')の他の部分を冒すことなく作用する四酢酸鉛が特に好ましい。実際には 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールと化合物(Ⅱ')との反応によつて得られた反応液から化合物(Ⅰ')を単離することなく、そのまま該反応液中に四酢酸鉛等を加えて反応を行なうことができる。また 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールと化合物(Ⅱ')を縮合反応させる際すでに四酢酸鉛を加えておき、連続的に一般式(Ⅲ)の化合物を製造することもできる。

実施例 1

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 g をエタノール 5 ml に加温溶解し、これにヒドロキシルアミン塩酸塩 0.4 g および酢酸ナトリウム 3 水和物 0.8 g を水 5 ml に溶解した溶液を加え、2 時間加熱還流する。次いで反応液を冷水に注加し、析出した結晶を濾取し、希エタノールから再結晶すると、融点 16.05 ~ 16.15℃ の淡黄色針状晶として 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールオキシムが得られる。収率 85%。

元素分析値: $C_{10}H_8O_2N_2$ として

	C	H	N
計算値%	63.82	4.29	14.89
実測値%	63.60	4.35	14.65

実施例 2

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 g、セミカルバジド塩酸塩 0.65 g および酢酸ナトリウム 3 水和物 0.8 g を用い、実施例 1 と同様に 30 分間反応を行なう。放冷後析出した結晶を濾取し、ジメチルホルムアミド-エタノール混合溶媒から再結晶すると、融点 233 ~ 234℃ の無色鱗片状晶として 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールセミカルバゾンが得られる。収率 90%。

4

元素分析値: $C_{11}H_{10}O_2N_4$ として

	C	H	N
計算値%	57.38	4.38	24.34
実測値%	57.18	4.26	24.28

5 実施例 3

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 g、チオセミカルバジド塩酸塩 0.8 g および酢酸ナトリウム 3 水和物 0.8 g を用い、実施例 2 と同様に処理すると、融点 224 ~ 224.5℃ の黄色針状晶として 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールチオセミカルバゾンが得られる。収率 91%。

元素分析値: $C_{11}H_{10}ON_4S$ として

	C	H	N
計算値%	53.65	4.06	22.76
実測値%	53.80	4.18	22.62

実施例 4

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 g および α -アミノピリジン 1.1 g をエタノール 5 ml に溶解し、4 時間還流する。放冷後析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶すると、融点 132 ~ 133℃ の淡黄色針状晶として 5-(β -ピリジル)-2-[ビス-(ピリジル- α -アミノ)]-メチルフランが得られる。収率 80%。

元素分析値: $C_{20}H_{17}ON_5$ として

	C	H	N
計算値%	69.95	4.99	20.40
実測値%	69.76	5.11	20.22

30 実施例 5

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 g および β -アミノピリジン 1.1 g を用いて実施例 4 と同様に反応を行ない、反応後エタノールを留去し、残留物を石油ベンジン-ベンゼン混合溶液から再結晶すると、融点 99 ~ 100℃ の黄色針状晶として 5-(β -ピリジル)-2-[ビス-(ピリジル- β -アミノ)]-メチルフランが得られる。収率 75%。

元素分析値: $C_{20}H_{17}ON_5$ として

	C	H	N
計算値%	69.95	4.99	20.40
実測値%	70.10	4.87	20.28

実施例 6

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0

5

gおよびm-ニトロアニリン0.8gを用い、実施例4と同様に処理すると、融点147℃の黄色針状晶として3-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-ニトロベンゼンが得られる。収率96%。

元素分析値: $C_{16}H_{11}O_3N_3$ として

	C	H	N
計算値%	65.52	3.78	14.33
実測値%	65.76	3.70	14.20

実施例 7

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよびp-トルイジン0.6gを用い、実施例5と同様に処理すると、融点86~87℃の黄色鱗片状晶として4-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-トルエンが得られる。収率71%。

元素分析値: $C_{17}H_{14}ON_2$ として

	C	H	N
計算値%	77.84	5.38	10.68
実測値%	78.02	5.30	10.82

実施例 8

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよびp-アニシジン0.7gを用い、実施例5と同様に処理すると、融点86.5~87℃の黄色鱗片状晶として4-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-アニソールが得られる。収率80%。

元素分析値: $C_{17}H_{14}O_2N_2$ として

	C	H	N
計算値%	73.36	5.07	10.07
実測値%	73.55	4.90	9.85

実施例 9

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび3-アミノ-2-オキサゾリドン0.6gをエタノール5mlに溶解し、30分間還流する。放冷後析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶すると、融点197.5~198℃の無色針状晶として3-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-2-オキサゾリドンが得られる。収率56%。

元素分析値: $C_{13}H_{11}O_3N_3$ として

	C	H	N
計算値%	60.69	4.31	16.34
実測値%	60.86	4.50	16.24

6

実施例 10

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび3-アミノ-1,2,4-1H-トリアゾール0.5gを用い、実施例9と同様に処理し、ジメチルホルムアミドから再結晶すると、融点232~232.5℃の黄色針状晶として3-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-1,2,4-1H-トリアゾールが得られる。収率82%。

10 元素分析値: $C_{12}H_9ON_5$ として

	C	H	N
計算値%	60.24	3.79	29.88
実測値%	60.41	3.62	30.05

実施例 11

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび5-アミノ-1,2,3,4-1H-テトラゾール0.6gを用い、実施例10と同様に処理すると、融点246~247℃(分解)の黄色針状晶として5-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-1,2,3,4-1H-テトラゾールが得られる。収率76%。

元素分析値: $C_{11}H_8ON_8$ として

	C	H	N
計算値%	55.00	3.36	34.99
実測値%	55.24	3.14	34.86

実施例 12

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび4-アミノ-アンチピリン1.2gを用い、実施例9と同様に処理すると、融点179~180℃の黄色鱗片状晶として4-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-アンチピリンが得られる。収率93%。

元素分析値: $C_{21}H_{13}O_2N_4$ として

	C	H	N
計算値%	70.34	5.08	15.63
実測値%	70.50	4.92	15.58

実施例 13

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0g、フェニルヒドラジン塩酸塩0.84gおよび酢酸ナトリウム3水和物8.0gを用いて実施例2と同様に反応を行ない、放冷後得た結晶をエタノールから再結晶すると、融点187~189℃の黄色針状晶として5-(β -ピリジル)-2-フルフラールフェニルヒドラゾンが得られる。収率

7

8

96%。

元素分析値: $C_{15}H_{13}ON_3$ として

	C	H	N
計算値%	72.98	4.98	15.95
実測値%	73.10	4.86	15.82

実施例 14

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 gおよびエチル-p-アミノベンゾエート 0.95 gを用い、実施例5と同様に処理すると、融点80℃の黄色針状晶としてエチル-p-(5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ)-ベンゾエートが得られる。収率98%。

元素分析値: $C_{15}H_{15}O_3N_2$ として

	C	H	N
計算値%	71.24	5.03	8.75
実測値%	71.30	4.96	8.62

実施例 15

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 gおよびo-アミノフェノール 0.6 gを用い、さらに酢酸3滴を加えて実施例5と同様に処理すると、融点140~141℃の黄色プリズム状晶として2-(5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ)-フェノールが得られる。収率63%。

元素分析値: $C_{15}H_{12}O_2N_2$ として

	C	H	N
計算値%	72.71	4.58	10.60
実測値%	72.55	4.52	10.48

実施例 16

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0 gおよびo-アミノフェノール 1.1 gを酢酸35 ml中で80℃で2時間加温する。こうして得られた2-(5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ)-フェノールを含む反応液を放冷したのち、15℃で攪拌しながら四酢酸鉛4.5 gを少量ずつ加え、混合物を水に注加し、ベンゼンで抽出し、抽出液を濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶媒:ベンゼン- Al_2O_3)により精製し、得られた結晶を希エタノールから再結晶すると、融点125℃の淡黄色針状晶として2-(5-(β -ピリジル)-2-フリル)-ベンゾキサゾールが得られる。収率58%。

元素分析値: $C_{15}H_{10}O_2N_2$ として

C H N

計算値% 73.27 3.84 10.68

実測値% 73.45 3.70 10.73

2-(5-(β -ピリジル)-2-フルフリリ

5-デンアミノ)-フェノールの生成後に加えられた四酢酸鉛と反応の当初から加えておいても、同様な結果が得られる。

実施例 17

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0

10 gおよび2-アミノ-4-クロロフェノール 0.8

gを用い、実施例9と同様に処理すると、融点

156~158℃の黄色針状晶として2-(5-

(5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ)-

4-クロロフェノールが得られる。収率88%。

15 元素分析値: $C_{15}H_{11}O_2Cl$ として

C H N

計算値% 64.42 3.69 9.39

実測値% 64.61 3.60 9.26

こうして得られた2-(5-(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ)-4-クロロフェノール 1.0 gをベンゼン20 mlに浮遊させ、攪拌しながら四酢酸鉛1.5 gを少量ずつ加え、30分後に濾過し、濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶媒:ベンゼン- Al_2O_3)により精製し、得られた結晶をエタノールから再結晶すると、融点175~176℃の無色針状晶として2-(5-(β -ピリジル)-2-フリル)-5-クロロベンゾキサゾールが得られる。収率65%。

30 元素分析値: $C_{15}H_9O_2N_2Cl$ として

C H N

計算値% 64.86 3.04 9.45

実測値% 64.98 2.88 9.61

実施例 18

35 5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1 g

をエタノール2 mlに溶解し、これにp-アミノサ

リチル酸0.9 gをエタノール15 mlに溶解した溶

液を加えて1時間還流し、冷後析出した結晶を濾

取し、ジメチルホルムアミドとエタノールとの混

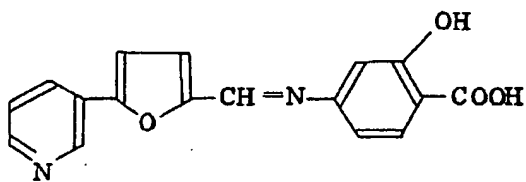
液から再結晶すると、融点195℃以上の黄色結

晶として次式の4-(5-(β -ピリジル)-2-

フルフリリデンアミノ)サルチル酸が1.7 g得

られる。

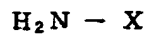
9

元素分析値: $C_{17}H_{12}N_2O_4$ として

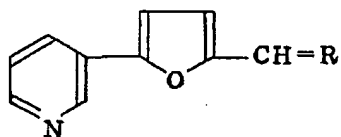
	C	H	N
計算値%	66.23	3.92	9.86
実測値%	66.09	3.81	9.92

特許請求の範囲

1 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールに一般式



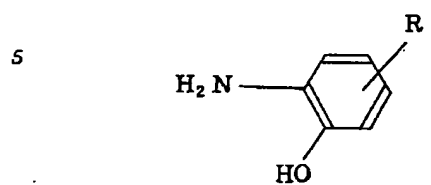
(式中Xは後記の意味を有する)で表わされる化合物を反応させることを特徴とする、一般式



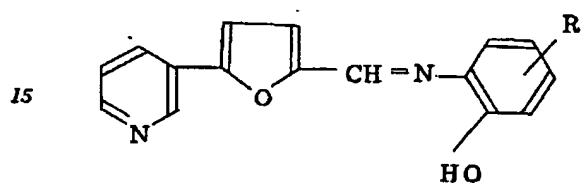
(式中Rは基 $N-X$ または $(NH-X)_2$ を意味し、Xは水酸基、尿素残基、チオ尿素残基、置換もしくは非置換のフェニル基または異項環化合物残基を示す)で表わされるフラン誘導体の製法。

10

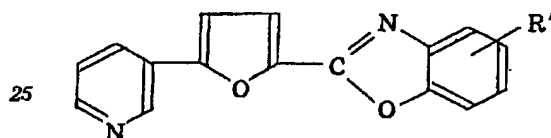
2 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールに一般式



10 (式中R'は後記の意味を有する)で表わされる化合物を反応させて一般式



(式中R'は後記の意味を有する)で表わされるフラン誘導体となし、次いでこれを閉環させることを特徴とする、一般式



(式中R'はハロゲン原子またはカルボキシル基を示す)で表わされるフラン誘導体の製法。